

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
11 **DE 35 17 901 A 1**

21 Aktenzeichen: P 35 17 901.5
22 Anmeldetag: 17. 5. 85
43 Offenlegungstag: 12. 12. 85

51 Int. Cl. 4:
C 07 D 295/08

C 07 D 409/12
A 61 K 31/557
A 61 K 31/445
A 61 K 31/55

DE 35 17 901 A 1

Behördenbeleg

30 Unionspriorität: 32 33 31
18.05.84 GB 8412774 12.09.84 GB 8423083

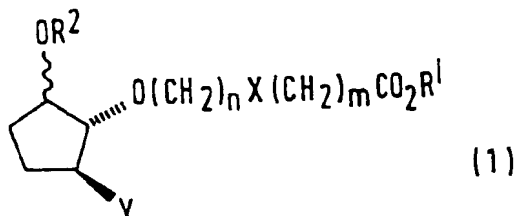
71 Anmelder:
Glaxo Group Ltd., London, GB

74 Vertreter:
Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.; Zumstein jun.,
F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

72 Erfinder:
Wallis, Christopher John, Royston, Hertfordshire,
GB; Finch, Harry, Hitchin, Hertfordshire, GB; Hallett,
Peter, Royston, Hertfordshire, GB

54 Aminocyclopentylether, ihre Herstellung und pharmazeutische Formulierung

Es werden Verbindungen der Formel (1) beschrieben



worin:

R¹ ist -H oder -CH₂,
n ist 1, m ist 2 bis 4 und X ist -CH=CH- oder -CH₂CH₂-;
oder n ist 3, m ist 0 und X ist trans -CH=CH,
Y ist eine gesättigte heterocyclische Aminogruppe,
R² ist (i) substituiertes oder unsubstituiertes Phenylalkyl,
Thienylalkyl oder Naphthylalkyl oder (ii) Cinnamyl, und ihre
Salze und Solvate.
Diese Verbindungen inhibieren die Blutplättchenaggregation,
Bronchokonstriktion und Vasokonstriktion und können
zur Verwendung als antithrombotische oder antiasthmatische
Mittel formuliert werden.

DE 35 17 901 A 1

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann
Dipl.-Ing. F. Klingseisen - Dr. F. Zumstein jun.

3517901

PATENTANWÄLTE

ZUGELASSENE VERTRETER BEIM EUROPÄISCHEN PATENTAMT
REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

PG 057

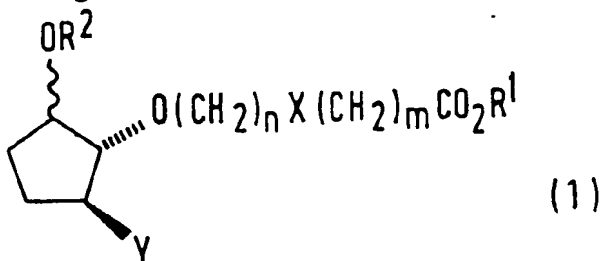
GLAXO GROUP LIMITED

London W1Y 8DH, England

Aminocyclopentylether, ihre Herstellung
und pharmazeutische Formulierung

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (1)



worin die einzelnen Symbole die folgende Bedeutung haben:

R^1 ist ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;

X ist cis oder trans $-CH=CH-$ oder $-CH_2CH_2-$, m ist 2, 3 oder 4 und n ist 1; oder X ist trans $-CH=CH-$, m ist Null und n ist 3;

Y ist eine gesättigte heterocyclische Aminogruppe (mit dem Cyclopentanring über das Stickstoffatom verknüpft), die 5 bis 8 Ringglieder hat und (a) gegebenenfalls im Ring $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ oder $-NR^3-$ (worin R^3 ein Wasserstoffatom, C_{1-7} -Alkyl

oder Aralkyl mit einem C_{1-4} -Alkylteil ist) enthält; und/oder (b) gegebenenfalls durch eine oder mehrere C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert ist;

R^2 ist (i) gerades oder verzweigtes C_{1-5} -Alkyl substituiert durch

(a) Phenyl [gegebenenfalls substituiert durch C_{1-6} -Alkyl, C_{5-7} -Cycloalkyl, Phenylalkyl mit einem C_{1-3} -Alkylteil, Thienyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy oder Phenyl)],

(b) Thienyl [gegebenenfalls substituiert durch C_{5-7} -Cycloalkyl oder Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy oder Halogen)] oder

(c) Naphthyl (gegebenenfalls substituiert durch C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy) oder

(ii) Cinnamyl;

und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin Y Piperidino oder Hexamethylenimino ist.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin R^2 Benzyl, substituiert durch Phenyl oder Methoxyphenyl, oder Phenpropyl substituiert durch Phenyl ist.

4. Verbindungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin $n = 1$, $m = 2$ oder 4 , $X = \text{cis } -\text{CH}=\text{CH}-$ und R^1 ein Wasserstoffatom ist.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin:

R^1 ein Wasserstoffatom ist;

$n = 1$, $m = 2$ und X cis $-\text{CH}=\text{CH}-$ ist;

Y Piperidino oder Hexamethylenimino ist;

R^2 Benzyl substituiert durch Phenyl oder Methoxyphenyl, oder Phenpropyl substituiert durch Phenyl, ist;

und die Physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

6. Verbindungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Gruppe $-\text{OR}^2$ in α -Stellung steht und das die Gruppe

$-O(CH_2)_nX(CH_2)_mCOOR^1$ tragende Kohlenstoffatom in der R-Konfiguration vorliegt.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, nämlich:

$[1R-[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]]-(+)-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure$ oder ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, nämlich:

$[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(+)-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure;$

$[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(+)-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure;$

$[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(+)-6-[[2-[3-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure;$

$[1\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]-(+)-6-[[2-[[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure;$

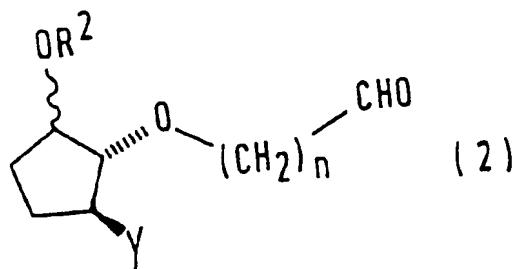
$[1\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]-(+)-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure;$

oder ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern.

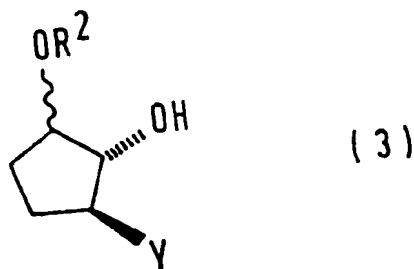
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet durch:

(a) Reaktion einer Verbindung der Formel (2)



mit einer Verbindung $R^4_3P=CH(CH_2)_mCO_2R^1$ (worin R^4 C_{1-6} -Alkyl oder Phenyl ist) oder einem Salz davon, zur Herstellung einer Verbindung der Formel (1), worin X -CH=CH- ist;

(b) Alkylieren eines Alkoxids eines Alkohols der Formel (3)



(c) zur Herstellung einer Verbindung, worin R^1 ein Wasserstoffatom ist, Hydrolysieren eines entsprechenden Esters;

(d) zur Herstellung einer Verbindung, worin R^1 eine Methylgruppe ist, Methylieren der entsprechenden Verbindung, worin R^1 ein Wasserstoffatom ist;

(e) zur Herstellung einer Verbindung, worin X trans-CH=CH- ist, Isomerisieren der entsprechenden cis-Verbindung;

(f) zur Herstellung einer Verbindung, worin X -CH₂CH₂- ist, Reduzieren der entsprechenden Verbindung, worin X -CH=CH- ist; und/oder

(g) zur Herstellung eines Salzes, Behandeln einer Verbindung der Formel (1) mit einer Säure oder (wenn R^1 ein Wasserstoffatom ist) einer Base.

PG 057

GLAXO GROUP LIMITED

London W1Y 8DH, England

Aminocyclopentylether, ihre Herstellung
und pharmazeutische Formulierung

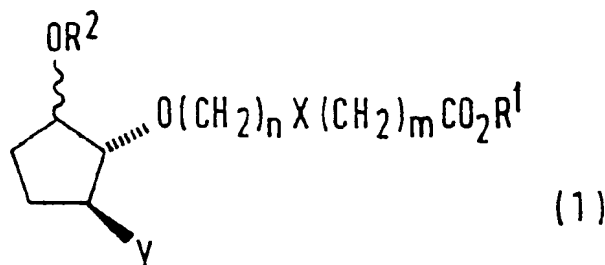
B E S C H R E I B U N G

Die Endoperoxide-Prostaglandine G_2 und H_2 und Thromboxan A_2 sind natürlich auftretende reaktive Metaboliten der Arachidonsäure in menschlichen Blutplättchen. Sie sind nicht nur starke Aggregationsmittel, sondern auch Konstriktoren des glatten vasculären und Bronchialmuskels, und daher sind Substanzen, welche deren Effekte antagonisieren, von beträchtlichem Interesse in der Humanmedizin.

Es wurde nun eine neue Gruppe von Verbindungen gefunden, welche Endoperoxid- und Thromboxan-antagonistische Aktivität zeigten und daher bei der Behandlung von cardiovasculären Erkrankungen, Asthma und Respirationsdistress-Syndrom beim Erwachsenen und zur Verwendung bei Nierentransplantat und -dialyse sowie zur Vorbeugung von Rückfällen bei geheilten Magengeschwüren von Interesse sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen

Formel (1)



worin die einzelnen Symbole die folgende Bedeutung haben:

R^1 ist ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;

X ist cis- oder trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, m ist 2, 3 oder 4 und n ist 1; oder X ist trans $-\text{CH}=\text{CH}-$, m ist Null und n ist 3;

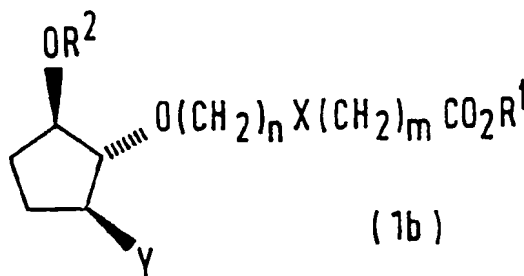
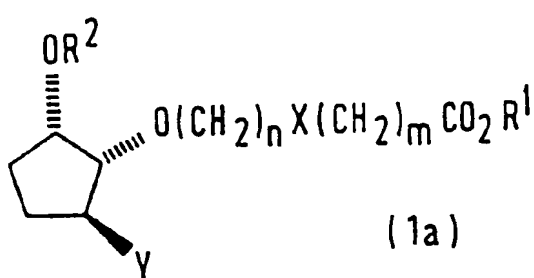
Y ist eine gesättigte heterocyclische Aminogruppe (mit dem Cyclopentanring über das Stickstoffatom verknüpft), die 5 bis 8 Ringglieder hat, und (a) gegebenenfalls im Ring $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$ oder $-\text{NR}^3-$ (wobei R^3 ein Wasserstoffatom, C_{1-7} -Alkyl oder Aralkyl mit einem C_{1-4} -Alkylteil ist) enthält; und/oder (b) gegebenenfalls durch eine oder mehrere C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert ist;

R^2 ist (i) gerades oder verzweigtes C_{1-5} -Alkyl, substituiert durch (a) Phenyl [gegebenenfalls substituiert durch C_{1-6} -Alkyl, C_{5-7} -Cycloalkyl, Phenylalkyl mit einem C_{1-3} -Alkylteil, Thienyl, Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy oder Phenyl)], (b) Thienyl [gegebenenfalls substituiert durch C_{5-7} -Cycloalkyl oder Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy oder Halogen)], oder (c) Naphtyl (gegebenenfalls substituiert durch C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkoxy) oder (ii) Cinnamyl; und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

Die hier angegebenen Strukturformeln sollen so verstanden werden, daß sie die Enantiomeren jeder der betreffenden Verbindungen sowie Gemische der Enantiomeren, einschließlich der Racemate umfassen, wenn auch die genaue Struktur, die ange-

geben ist, sich nur auf ein Enantiomeres bezieht.

Es sei erwähnt, daß die Erfindung Verbindungen der Formeln (1a) oder (1b) einschließt:



Geeignete physiologisch annehmbare Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (1) umfassen Säureadditionssalze, abgeleitet von anorganischen und organischen Säuren wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Maleate, Trtrate, Citrate, 2-Chlorbenzoate, p-Toluolsulfonate, Methansulfonate, Salicylate, Fumarate, Lactate, Hydroxynaphthalincarboxylate (z.B. 1-Hydroxy- oder 3-Hydroxy-2-naphthalincarboxylate) oder Furoate. Wenn R^1 Wasserstoff ist, können die Verbindungen mit geeigneten Basen Salze bilden. Beispiele für solche Salze sind Alkalimetall- (z.B. Natrium oder Kalium)-, Erdalkalimetall (z.B. Calcium oder Magnesium)-, Ammonium- und substituierte Ammonium- (z.B. Dimethylammonium, Triethylammonium, 2-Hydroxyethyl-dimethylammonium, Piperazin, N,N-Dimethylpiperazin, Piperidin, Ethylendiamin und Cholin)-Salze.

Die heterocyclische Aminogruppe Y kann beispielsweise einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring haben, z.B. Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, Thiomorpholino, 1,1-Dioxothiomorpholino, Homomorpholino und Hexamethylenimino. Beispiele für gegebenenfalls vorhandene Substituenten (R^3), welche an einem zweiten Stickstoffatom im Ring vorhanden sein können, sind Methyl, Ethyl, Butyl, Hexyl, Benzyl und Phenethyl. Die Kohlenstoffatome der heterocyclischen Ringe können beispielsweise durch Methyl, Ethyl oder Butyl substituiert sein, und die Gruppe Y kann beispielsweise 4-Methylpiperidino sein.

Y ist vorzugsweise Thiomorpholino, Piperidino oder Hexamethylenimino, besonders Piperidino oder Hexamethylenimino.

Im allgemeinen ist R^1 vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

Wenn R^2 eine substituierte Alkylgruppe vom Typ (i) ist, so kann der Alkylenteil beispielsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten (z.B. Methylen, Ethylen oder Propylen) und ist vorzugsweise eine Methylen- oder Propylengruppe.

In Gruppen R^2 vom Typ (i) (a) kann die Phenylgruppe substituiert sein beispielsweise durch Methyl-, Ethyl-, t-Butyl-, Cyclohexyl-, Thienyl-, Benzyl-, Phenethyl- oder Phenyl- (gegebenenfalls substituiert durch Methyl, Ethyl, Methoxy oder Butoxy)-Gruppen.

In Gruppen R^2 vom Typ (i) (b) kann die Thienylgruppe substituiert sein beispielsweise durch Cyclohexyl- oder Phenyl- (gegebenenfalls substituiert durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Chlor oder Brom)-Gruppen.

Im allgemeinen ist R^2 vorzugsweise (i) eine C_{1-5} -Alkyl-(besonders Methyl, Ethyl oder Propyl)-Gruppe, substituiert durch (a) Phenyl oder Phenyl, substituiert durch Phenyl- (C_{1-3}) -Alkyl, Thienyl, Phenyl, C_{1-4} -Alkylphenyl oder C_{1-4} -Alkoxyphenyl, (b) Thienyl oder Phenylthienyl oder (c) Naphthyl oder (ii) Cinnamyl. So kann R^2 beispielsweise sein (i) Methyl, Ethyl oder Propyl substituiert durch Naphtyl, Thienyl substituiert durch Phenyl, und Phenyl substituiert (vorzugsweise in Para-Stellung) durch Thienyl, Benzyl, Phenyl, oder Phenyl substituiert (vorzugsweise in Para-Stellung) durch Methyl oder Methoxy, oder (ii) Cinnamyl.

Besonders bevorzugte Gruppen R^2 sind Benzyl substituiert durch Phenyl oder Methoxyphenyl (z.B. [(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methyl oder [4'-Methoxy(1,1'biphenyl)-4-yl]methyl) oder Phenylpropyl substituiert durch Phenyl (z.B. 3-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propyl).

X ist vorzugsweise cis- oder trans-CH=CH-, besonders cis-CH=CH-, wenn $n = 1$ und $m = 2, 3$ oder 4 .

Wenn $n = 1$, so ist $-(CH_2)_m-$ besonders $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_4-$.

Die oben angegebenen vorzugsweisen Angaben beziehen sich sowohl getrennt als auch in Kombination mit einer oder mehreren der anderen angegebenen vorzugsweisen Angaben.

So hat eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen die Formel (1), worin:

R^1 ein Wasserstoffatom ist;

$n = 1, m = 2$ und $X = \text{cis-CH=CH-}$;

Y Piperidino oder Hexamethylenimino ist;

R^2 Benzyl substituiert durch Phenyl oder Methoxyphenyl;

oder Phenpropyl substituiert durch Phenyl, ist;

und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

Im allgemeinen sind in Verbindungen der Formel (1a) die Isomeren, worin das Kohlenstoffatom, das die $-O(CH_2)_n X(CH_2)_m COOR^1-$ Gruppe trägt, in der R-Konfiguration vorliegt (und Mischungen, welche dieses Isomere enthalten) bevorzugt.

Besonders bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung sind:

$[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(+)-6-[[2-[(1,1'-\text{Biphenyl})-4\text{-yl}]methoxy]-5-(1\text{-piperidinyl)cyclopentyl}oxy]-4\text{-hexensäure};$

$[1R-[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]]-(+)-6-[[2-[(1,1'-\text{Biphenyl})-4\text{-yl}]methoxy]-5-(1\text{-piperidinyl)cyclopentyl}oxy]-4\text{-hexensäure};$

$[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-6-[[2-[(1,1'-\text{Biphenyl})-4\text{-yl}]methoxy]-5-(\text{hexahydro-1H-azepin-1-yl})cyclopentyl]oxy]-4\text{-hexensäure};$

[1 α (Z), 2 α , 5 β]-(+)-6-[[2-[3-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure;

[1 α (Z), 2 β , 5 β]-(+)-6-[[2-[[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure; oder

[1 α (Z), 2 β , 5 β]-(+)-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure;

und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

Verbindungen der Formel (1) inhibieren die Blutplättchenaggregation, Bronchokonstriktion und Vasokonstriktion. Ein Test zur Bestimmung der Inhibierung der Blutplättchenaggregation ist wie von G V Born (Nature 194, 927-929, (1962)) beschrieben, ausgenommen, daß Kollagen anstelle von ADP als pro-aggregatorisches Mittel verwendet wird.

Die Fähigkeit der Verbindungen gemäß der Erfindung zur Inhibierung der Vasokonstriktion oder Bronchokonstriktion wird bestimmt unter Verwendung des betreffenden isolierten Gewebes (z.B. spiralig geschnittener Rattenaortastreifen oder Meer-schweinchenlungenparenchymstreifen) durch Messen der Wirkung der zu testenden Verbindung auf die Kontraktion des Gewebes bei [1R- [1 α , 4 α , 5 β (Z), 6 α (1E, 3S*)]] -7-[6-(3-Hydroxy-1-octenyl)-2-oxabicyclo [2, 2, 1]hept-5-yl]-5-heptensäure (U-46619).

Die Verbindungen sind demnach von Interesse bei der Behandlung von Asthma und als Inhibitoren der Blutplättchenaggregation und Thrombosen zur Verwendung bei Nierentransplantat und Dialyse und bei der Behandlung und Vorbeugung von occlusiv vasculären Erkrankungen wie Atherosklerose, periphäre vasculäre Erkrankungen, cerebral vasculären Erkrankungen einschließlich vorübergehender ischaemischer Attacken, Schlagan-

fall, Lungenembolie, diabetische Retinopathie, postoperative Thrombose, Angina und Myocardinfarkt (myocardiale Infarzierung).

Die Verbindungen sind auch von möglicher Nützlichkeit bei der Behandlung von Respirationsschmerzsyndrom beim Erwachsenen und der Vorbeugung des Rückfalls von geheilten Magengeschwüren.

Die Verbindungen können in üblicher Weise zur Verwendung mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern formuliert werden.

Zur oralen Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung die Form beispielsweise von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Lösungen, Sirupen oder Suspensionen haben, die durch übliche Mittel mit annehmbaren Exzipienten hergestellt sind.

Die Verbindungen können zur parenteralen Verabreichung durch kontinuierliche Infusion formuliert werden. Formulierungen für Injektionen können in Einheitsdosisform in Ampullen oder in Mehrfachdosisbehältern mit zugesetztem Konservierungsmittel dargeboten werden. Die Zusammensetzungen können solche Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in Öl oder wässrigen Trägern haben, und können Formulierungsmittel wie Suspendier-, Stabilisier- und/oder Dispergiemittel enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform vorliegen zur Zubereitung mit einem geeigneten Träger, beispielsweise sterilem, pyrogen-freiem Wasser vor der Verwendung.

Zur Verabreichung durch Inhalation werden die Verbindungen zweckmäßigerweise in Form einer Aerosolspray-Zubereitung aus Druckpackungen oder einem Zerstäuber, oder als Patronen, woraus die gepulverte Zusammensetzung mit Hilfe einer geeigneten Vorrichtung inhaliert werden kann, ^{geliefert.} Im Falle eines Druckaerosols kann die Dosis Einheit bestimmt werden, indem ein Ventil zur Lieferung einer abgemessenen Menge vorgesehen ist.

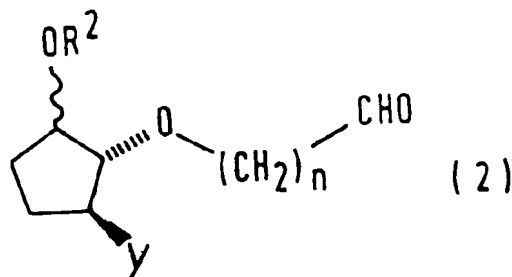
Zur Verwendung als antithrombotische Mittel werden die Verbin-

dungen vorzugsweise oral verabreicht, beispielsweise in Mengen von 0,05 bis 10 mg/kg Körpergewicht, einmal bis viermal täglich oder intravenös, beispielsweise in Mengen von 0,01 bis 25 mg/kg Körpergewicht, einmal bis viermal täglich.

Zur Verwendung bei der Behandlung von Asthma können die Verbindungen ^{auch}oral in Mengen von 0,05 bis 10 mg/kg Körpergewicht einmal bis viermal täglich verabreicht werden; vorzugsweise werden sie jedoch durch Inhalation in Dosierungen von 0,02 bis 30 mg, vorzugsweise 0,02 bis 3,0 mg, einmal bis viermal täglich verabreicht. Die Verbindungen können in Kombination mit anderen antiasthmatischen Mitteln verwendet werden. Die genaue verabreichte Dosis wird natürlich vom Alter und dem Zustand des Patienten abhängen.

Geeignete Methoden zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1) sind weiter unten beschrieben, die Gruppen R^1 , R^2 , X und Y sind wie vorstehend definiert, ausgenommen, wenn etwas anderes angegeben ist.

a) Verbindungen der Formel (1), worin X -CH=CH- ist, können hergestellt werden durch Reaktion eines Aldehyds der Formel (2)

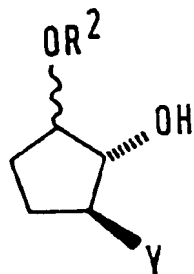


mit einem geeigneten Wittig-Reagens, z.B. einem Phosphoran der Formel $R^4_3P=CH(CH_2)_mCO_2R^1$ (worin R^4 C₁₋₆-Alkyl oder Aryl ist, z.B. monocyclisches Aryl wie Phenyl) oder einem Salz davon, z.B. Kaliumsalz. Geeignete Reaktionslösungsmittel umfassen Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzol und Toluol), Ether (z.B. Tetrahydrofuran) und Dialkylsulfoxide (z.B. Dimethylsulfoxid). Die Reaktion kann bei irgendeiner geeigneten Tem-

peratur von -70° bis 70°C durchgeführt werden, beispielsweise wenn $n = 2, 3$ oder 4 ist, bei Raumtemperatur. Die Reaktion ist besonders geeignet zur Herstellung von Verbindungen, worin R^1 ein Wasserstoffatom ist.

Wenn eine Verbindung zunächst gebildet wird, worin $n = 1$ und X cis $-\text{CH}=\text{CH}-$ ist, kann die Konfiguration von X gewünschtenfalls modifiziert werden (unter Verwendung des unten angegebenen Verfahrens (e), oder X kann unter Verwendung des Verfahrens (f) reduziert werden). R^1 kann auch gewünschtenfalls modifiziert werden unter Verwendung der Verfahren (d) oder (c).

b) Verbindungen der Formel (1) können durch Alkylierung eines Alkoxids (z.B. eines Alkylmetallalkoholats) abgeleitet von einem Alkohol der Formel (3)



(3)

mit einem alkylierenden Mittel $\text{L}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^{1a}$ (worin R^{1a} eine Carbonsäureschutzgruppe ist und L eine austretende Gruppe ist, wie ein Halogentatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, oder eine Hydrocarbylsulfonyloxy-Gruppe, z.B. Methylsulfonyloxy oder *p*-Toluolsulfonyloxy) hergestellt werden und anschließend, falls notwendig, Entfernung der Schutzgruppe. Geeignete Basen für die Herstellung des Alkoholats schließen beispielsweise Natriumhydrid ein. Das Alkoholat kann in einem Lösungsmittel (z.B. einem substituierten Amid wie Dimethylformamid) bei einer geeigneten Temperatur von Umgebungstemperatur bis 100°C gebildet werden. Das Alkylierungsmittel wird dann zu der gekühlten (z.B. 0°C) Lösung des Alkoholats gegeben. Die Schutzgruppe kann durch Hydrolyse entfernt werden, beispielsweise wie dies unten bei Verfahren c) beschrieben ist.

Bei einer zweckmäßigen Ausführungsform dieses Verfahrens ist die Gruppe R^{1a} tert.-Butyl und die Alkylierung wird unter Verwendung von Natriumhydrid durchgeführt.

Die alkylierenden Mittel $L(CH_2)_2X(CH_2)_mCOOR^{1a}$ sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Methoden hergestellt werden, die analog solchen sind, die für die Herstellung der bekannten Verbindungen verwendet werden.

c) Verbindungen der Formel (1), worin R^1 ein Wasserstoffatom ist, können durch Hydrolyse eines entsprechenden Esters (z.B. eines C_{1-6} -Alkylesters wie ein Methyl oder tert.-Butylester) beispielsweise unter Verwendung einer Base wie NaOH oder KOH in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. einem Alkohol wie Methanol oder Ethanol) bei einer geeigneten Temperatur bis zur Rückflusstemperatur hergestellt werden.

d) Verbindungen, worin R^1 eine Methylgruppe ist, können durch Veresterung der entsprechenden Carbonsäure hergestellt werden. Es können übliche Veresterungstechniken angewandt werden, beispielsweise durch Reaktion mit Methanol in Gegenwart einer Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure.

e) Verbindungen der Formel (1), worin X trans -CH=CH- ist, können durch Isomerisierung der entsprechenden cis-Verbindung hergestellt werden. Die Isomerisierung kann beispielsweise durch Behandlung mit p-Toluolsulfinsäure in Dioxan (z.B. unter Rückfluß) oder Azobisisobutyronitril und Thiophenol unter Verwendung von beispielsweise einem Kohlenwasserstofflösungsmittel (z.B. Benzol) und einer geeigneten Temperatur bis zur Rückflusstemperatur bewirkt werden.

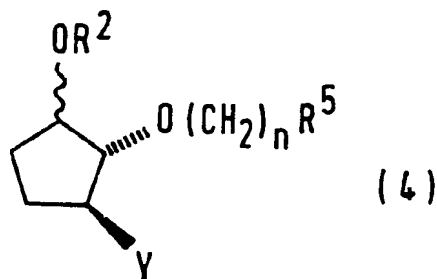
f) Verbindungen der Formel (1), worin X eine $-CH_2CH_2-$ -Gruppe ist, können durch Reduktion der entsprechenden Verbindung, worin X eine cis- oder trans -CH=CH-Gruppe ist, hergestellt werden. Geeignete Reduktionsmethoden umfassen Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie Palladium auf einem Träger

(z.B. Kohle). Geeignete Lösungsmittel umfassen Ethylacetat, Ethanol und Methanol.

g) Wenn Salze der Verbindungen der Formel (1) gewünscht werden, können solche Salze durch übliche Methoden, beispielsweise durch Behandlung mit einer Säure oder mit einer Base gebildet werden. Die Behandlung kann beispielsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie einem Ether (z.B. Diethylether), Acetonitril, Aceton, Chloroform, Dichlormethan, Ethylacetat, Isopropylacetat oder einem Alkohol, z.B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol, bewirkt werden.

Salze können auch durch Umwandlung eines Salzes einer Verbindung der Erfindung in ein anderes, z.B. durch Ionenaustausch unter Verwendung üblicher Methoden, gebildet werden.

Die Zwischen-Aldehyde der Formel (2) können durch Hydrolyse der entsprechenden Zwischenverbindungen der Formel (4)



worin R^5 $-\text{CH}(\text{OR}^6)_2$ (worin R^6 eine C_{1-4} -Alkylgruppe ist) ist, unter Verwendung von beispielsweise Salzsäure in einem Lösungsmittel wie Aceton oder durch Reduktion der entsprechenden Nitrile der Formel (4) (worin R^5 $-\text{CN}$ ist) unter Verwendung eines geeigneten reduzierenden Mittels (z.B. Diisobutylaluminiumhydrid) in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, bei einer geeigneten Temperatur (z.B. -78°C) hergestellt werden.

Ein Acetal oder Nitril der Formel (4) kann durch Alkylierung eines entsprechenden Alkohols der Formel (3) unter Verwendung eines Alkylierungsmittels $\text{L}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, wie vorstehend in Verfahren (b) beschrieben, hergestellt werden.

Die Zwischen-Alkohole der Formel (3) können aus den Epoxyethern der Formel (5)



durch Reaktion mit einem Amin YH in einem Lösungsmittel wie Butanol bei einer geeigneten Temperatur bis zur Rückflußtemperatur hergestellt werden.

Die Epoxyether der Formel (5) können durch Epoxidation der Ether der Formel (6)



unter Verwendung einer Persäure wie m-Chlorperbenzoesäure in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan hergestellt werden. Der Ether der Formel (6) kann durch Alkylierung des Alkohols der Formel (7)



mit einer Verbindung R^2L unter den vorstehend für Verfahren b) beschriebenen Bedingungen erhalten werden.

Alternativ können die Epoxyether der Formel (5), worin $-OR^2$ in α -Stellung ist, durch Alkylierung des Alkohols der Formel (8)



mit einer Verbindung R^2L unter den vorstehend in Verfahren b) beschriebenen Bedingungen hergestellt werden.

Der Alkohol der Formel (8) kann aus dem Alkohol der Formel (7), wie von T. Itoh et al in J. Amer. Chem. Soc., 1979, 101, 159, erhalten werden.

Wenn ein bestimmtes Enantiomeres der Formel (1) gefordert wird, sollten Ausgangsmaterialien mit der gewünschten stereochemischen Konfiguration bei den obigen Verfahren verwendet werden. Beispielsweise können die individuellen Enantiomeren des Alkohols der Formel (7) aus dem entsprechenden racemischen Alkohol unter Verwendung von Methoden wie solchen, beschrieben von V.S. Martin et al in J. Amer. Chem. Soc., 1981, 103, 6237, erhalten werden. Alternativ können die Enantiomeren eines Alkohols der Formel (3) hergestellt werden unter Verwendung von beispielsweise eines geeigneten chiralen Zerlegungsmittels wie zerlegtes 1-(1-Naphthyl)-ethylisocyanat wie in den Beispielen weiter unten beschrieben und wie von W. H. Pirkle und M. S. Hoekstra in J. Org. Chem., 1974, 39, 3904, beschrieben.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.
Temperaturen sind in $^{\circ}C$.

Chromatographie und Dünnschichtchromatography (TLC) wurden unter Verwendung der folgenden Systeme durchgeführt:

- (A) Siliciumdioxid
 (B) mit Triethylamin desaktiviertes Siliciumdioxid
 (C) neutrales Aluminiumoxid (Aktivität 2 für Säulenchromatographie).

"Getrocknet" bezieht sich auch Trocknen mit $MgSO_4$.
 NaH bezieht sich auf eine Dispersion von Natriumhydrid in Öl.
 Die folgenden Abkürzungen werden verwendet:

- EA - Ethylacetat
 ER - Diethylether
 DMF - Dimethylformamid
 THF - Tetrahydrofuran
 PE - Petrolether (Kp. 40 bis 60°C)

Zwischenverbindung 1

1a) (1 α ,2 β ,5 α)-(±)-2-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-6-oxabicyclo-
 [3.1.0]hexan

0,44 g NaH (60 %) wurde zu einer auf 0° gekühlten gerührten Lösung von 1 g (1 α ,2 β ,5 α)-(+)-6-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol und 2,72 g 4-(Brommethyl)-(1,1'-biphenyl) in 6 ml trockenem DMF gegeben. Nach einer Stunde wurde Suspension in 100 ml Salzlösung gegossen und mit 3 x 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 3:2 PE-ER als Eluiermittel gereinigt und ergab 2,44 g Titelverbindung als Feststoff R. = 65 bis 67°.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt:

1b) (1 α ,2 β ,5 α)-(±)-2-[4-(Phenylmethyl)phenylmethoxy]-6-oxabicyclo-
 [3.1.0]hexan, F = 38 bis 42° unter Verwendung von 1-(Brommethyl)-4-(phenylmethyl)-benzol. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 2:1 und dann 3:2 PE-ER als Eluiermittel.

1c) (1 α ,2 β ,5 α)-(±)-2-[(5-Phenyl-3-thienyl)methoxy]-6-oxabicyclo-
 [3.1.0]hexan, F = 38 bis 40° unter Verwendung von 4-(Brommethyl)-2-phenylthiophen. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung von zunächst CH_2Cl_2 und anschließend 3:1 CH_2Cl_2 -ER als Elutionsmittel.

1d) (±)-4-[[2-Cyclopenten-1-yloxy]methyl](1,1'-biphenyl),

aus 2-Cyclopentenol und 4-(Brommethyl)-(1,1'-Biphenyl), Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 19:1 PE-ER als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C, 86,6; H, 7,4.

$C_{18}H_{18}O$ berechnet C, 86,4; H, 7,3 %.

1e) (±)-4-[3-[2-Cyclopenten-1-yloxy]propyl](1,1'-biphenyl),

aus 2-Cyclopentenol und 3-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propanol-4-methylbenzolsulfonat unter Verwendung von 80 % NaH. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 19:1 PE-ER als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C, 86,3; H, 8,1.

$C_{20}H_{22}O$ berechnet C, 86,3; H, 8,0 %.

1f) (±)-4-[[2-Cyclopenten-1-yloxy]methyl]-4'-methoxy(1,1'-biphenyl),

F = 54 bis 59° aus 2-Cyclopentenol und 4-(Brommethyl)-4'-methoxy(1,1'-biphenyl) unter Verwendung von 80 % NaH. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 5:1 PE-ER als Elutionsmittel.

Zwischenverbindung 2

2a) (1 α ,2 α ,5 α)-(±)-2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan

812 mg m-Chlorperoxybenzoesäure (85 %) wurde während 1,5 h zu einer auf 0° gekühlten gerührten Lösung von 1 g Zwischenverbindung 1d in 30 ml CH_2Cl_2 gegeben. Nach 20 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde das Gemisch filtriert und das Filtrat mit einer Lösung von 5 g K_2CO_3 und 1 g Na_2SO_3 in 20 ml Wasser gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit 2 x 25 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 3:1 PE-ER als Elutionsmittel gereinigt und ergab 635 mg Titelverbindung als Öl.

Analyse gefunden: C, 81,5; H, 7,2.

$C_{18}H_{18}O_2$ berechnet C, 81,2; H, 6,8 %.

Weiteres Eluieren der Säule unter Verwendung von 3:1 PE-ER ergab 370 mg einer isomeren Verbindung, die mit dem Produkt der Zwischenverbindung 1a identisch ist.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt:

2b) $(1\alpha, 2\alpha, 5\alpha)$ - (\pm) -2-[3-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propoxy]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan, aus Zwischenverbindung 1e. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 3:1 PE-ER als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C, 81,8; H, 7,6.
 $C_{20}H_{22}O_2$ berechnet C, 81,6; H, 7,5 %.

Weitere Elution der Säule unter Verwendung von 3:1 PE-ER ergab die isomere Verbindung:

2c) $(1\alpha, 2\beta, 5\alpha)$ - (\pm) -2-[3-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propoxy]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan, F = 40 bis 41°.

2d) $(1\alpha, 2\alpha, 5\alpha)$ - (\pm) -2-[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methoxy]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan, F = 78,5 bis 80,5° aus Zwischenverbindung 1f. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung 3:1 PE-ER als Elutionsmittel.

Weitere Elution der Säule unter Verwendung von 3:1 PE-ER ergab die isomere Verbindung

2e) $(1\alpha, 2\beta, 5\alpha)$ - (\pm) -2-[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methoxy]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan, F = 77 bis 78,5°.

Zwischenverbindung 3

3a) $(1\alpha, 2\alpha, 5\beta)$ - (\pm) -2-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol

Eine Lösung von 1,35 g Zwischenverbindung 1a und 6 ml Piperidin in 18 ml Butan-1-ol wurde während 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel und das überschüssige Piperidin wurden im Vacuum entfernt und der Rückstand wurde aus ER umkristallisiert und ergab 1,05 g Titelverbindung F = 47 bis 48°.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt:

3b) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-(Phenylmethoxy)-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol,
aus (1 α ,2 β ,5 α)-(±)-2-(Phenylmethoxy)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan
und Piperidin. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Ver-
wendung von 4:1 EA-Methanol als Elutionsmittel.
Analyse gefunden: C,74,4; H,9,2; N,5,3.
C₁₇H₂₅NO₂ berechnet C,74,1; H,9,15; N,5,1 %.

3c) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-[3-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-
piperidinyl)cyclopentanol, F = 27 bis 29° aus Zwischenverbindung
2c und Piperidin. Reinigung durch Chromatographie (C) unter
Verwendung von EA als Elutionsmittel.

3d) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-[[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-
(1-piperidinyl)cyclopentanol, aus Zwischenverbindung 2e und Pipe-
ridin. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung
von 89:10:1 EA-Methanol-ET₃N als Elutionsmittel.
Analyse gefunden: C,75,8; H,8,7; N,3,7.
C₂₄H₃₁NO₂ berechnet C,75,6; H,8,2; N,3,7 %.

3e) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-[4-(Phenylmethyl)phenylmethoxy]-5-(1-
piperidinyl)cyclopentanol, aus Zwischenverbindung 1b und Piperidin.
Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung von
100:5:2, und anschließend von 90:10:2 EA-Methanol-ET₃N als
Elutionsmittel.
Analyse gefunden: C,78,6; H,8,55; N,3,9.
C₂₄H₃₁NO₂ berechnet C,78,9; H,8,55; N,3,8 %.

3f) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-[(5-Phenyl-3-thienyl)methoxy]-5-(1-piperidinyl)
cyclopentanol, F = 106 bis 108° aus Zwischenverbindung 1c und
Piperidin. Reinigung durch Kristallisation aus EA.

3g) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-morpho-
linyl)cyclopentanol, F = 97 bis 98,5° aus Zwischenverbindung 1a
und Morpholin. Reinigung zunächst durch Chromatographie (C)
unter Verwendung von ER als Elutionsmittel und dann durch
Kristallisation aus ER.

3h) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentanol, aus Zwischenverbindung 1a und Hexahydro-1H-azepin. Reinigung durch Chromatographie (C) unter Verwendung von EA als Elutionsmittel. I.R. (CHBr₃) 3540 cm⁻¹.

3i) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-pyrrolidinyl)cyclopentanol, aus Zwischenverbindung 1a und Pyrrolidin. Reinigung durch Chromatographie (C) unter Verwendung von 2:1 EA-ER als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C,78,0; H,8,5; N,4,2.

C₂₂H₂₇NO₂ berechnet C,78,3; H,8,1; N,4,15 %.

3j) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-2-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-thiomorpholinyl)cyclopentanol, F = 76 bis 80° aus Zwischenverbindung 1a und Thiomorpholin. Reinigung zunächst durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 95:5:2 EA-Methanol-ET₃N als Elutionsmittel und dann durch Kristallisation aus PE-Isopropylacetat.

3k) (1 α ,2 β ,5 β)-(±)-2-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, F = 89 bis 90° aus Zwischenverbindung 2a und Piperidin. Reinigung durch Chromatographie (C) unter Verwendung von 1:1 EA-ER als Elutionsmittel.

3l) (1 α ,2 β ,5 β)-(±)-2-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentanol, F = 62 bis 63° aus Zwischenverbindung 2a und Hexahydro-1H-azepin. Reinigung durch Chromatographie (C) unter Verwendung von EA als Elutionsmittel.

3m) (1 α ,2 β ,5 β)-(±)-2-[3-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, F = 47 bis 48° aus Zwischenverbindung 2b und Piperidin. Reinigung durch Chromatographie (C) unter Verwendung von EA als Elutionsmittel.

3n) (1 α ,2 β ,5 β)-(±)-2-[[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, F = 55 bis 59° aus Zwischenverbindung 2d und Piperidin. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 89:10:1 EA-Methanol-ET₃N als Elutionsmittel.

Zwischenverbindung 4

4a) (1 α ,2 β ,3 β)-(±)-1-[3-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-2-[(2,2-dimethoxy)ethoxy]cyclopentyl]piperidin

165 mg NaH (60 %) wurden unter Stickstoff zur einer gerührten Lösung von 0,49 ml Bromacetaldehyddimethylacetal und 0,8 g Zwischenverbindung 3a in 8 ml trockenem DMF gegeben. Nach 20 Stunden wurde die Suspension in 150 ml Salzlösung gegossen und mit 3 x 50 ml EA extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (C) unter Verwendung von 1:1 EA-ER als Elutionsmittel gereinigt und man erhielt 0,6 g Titelverbindung als Feststoff F 35 bis 36^o.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.

4b) (1 α ,2 β ,3 α)-(±)-1-[3-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-2-[(2,2-dimethoxy)ethoxy]cyclopentyl]piperidin, aus Zwischenverbindung 3k. Reinigung durch Chromatographie (C) unter Verwendung von 1:1 PE-ER als Elutionsmittel. TLC (C) 1:1 PE-ER Rf 0,29.

4c) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-4-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]butanenitril, aus Zwischenverbindung 3a und 4-Brombutyronitril. Reinigung zunächst Chromatographie (A) unter Verwendung von 95:4:1 CH₂Cl₂-Methanol-ET₂N als Elutionsmittel und anschließend durch Chromatographie (C) unter Verwendung von 9:1 ER-EA als Elutionsmittel. I.r. (CHBr₃) 2240 cm⁻¹.

Zwischenverbindung 5

5a) (1 α ,2 α ,5 β)-(±)-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]ethanal

3 ml konzentrierte Salzsäure wurden langsam zu einer gerührten Lösung von 0,56 g Zwischenverbindung 4a in 20 ml Aceton und 6 ml Wasser gegeben. Nach drei Stunden wurde eine Lösung von 3 g K₂CO₃ in 20 ml Wasser bei 0^o zugesetzt. Die Lösung wurde mit 150 ml pH 6,5 Phosphatpuffer verdünnt und mit 3 x 50 ml

CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft und man erhielt 0,5 g Titelverbindung als Gummi.

I.r. (CHBr₃) 1733 cm⁻¹.

Die folgende Verbindung wurde in ähnlicher Weise hergestellt:

5b) (1 α ,2 β ,5 β)-(±)-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]ethanal, aus Zwischenverbindung 4b.
TLC (A) 1:1:0,01 EA-Methanol-ET₃N Rf 0,62.

Zwischenverbindung 6

(1 α ,2 α ,5 β)-(±)-4-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]butanal

1,44 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1M in Hexan) wurden tropfenweise unter Stickstoff zu einer auf -78° gekühlten gerührten Lösung von 200 mg Zwischenverbindung 4c in 15 ml CH₂Cl₂ gegeben. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und 2 Stunden lang gerührt. 2 ml Methanol wurden zugesetzt und das Gemisch in 50 ml 2N H₂SO₄ gegossen. Die Suspension wurde unter Verwendung von 2N NaOH-Lösung auf pH 8 bis 9 eingestellt und mit 3 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft und ergaben 200 mg Titelverbindung als Öl.

TLC (C) 9:1 ER-EA Rf 0,28.

Zwischenverbindung 7

7a) [1R-[1 α (R*),2 α ,5 β]]-(+)-[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-1-(1-naphthalenyl)ethylcarbamate

Ein Gemisch von 3,28 g Zwischenverbindung 3a und 2,78 g R-(-)-1-(1-Naphthyl)ethylisocyanat in 9:1 Toluol-ET₃N wurde auf 100° in einem geschlossenen Gefäß während 20 Stunden erhitzt. Der größte Teil des Lösungsmittels wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde durch wiederholte Chromatographie (B) unter Verwendung von 4:1 CH₂Cl₂-EA als Elutionsmittel gereinigt. Das schneller laufende (TLC) Diastereomere wurde aus CH₂Cl₂-ER-PE bei 0° kristallisiert und ergab 0,6 g Titelverbindung. Ein Teil wurde aus EA-Methanol umkristallisiert auf 131 bis

135° $[\alpha]_D^{20} = +19,7^\circ$ (CHCl₃)

NMR (CDCl₃) δ 2,86 (CHN); δ 4,0 (CHOCH₂).

Weiteres Eluieren der Säule ergab das langsamer laufende Diastereomere, das durch Chromatographie (C) unter Verwendung von 9:1 CH₂Cl₂-EA als Elutionsmittel und Kristallisation aus EA weiter gereinigt wurde und ergab:

7b) [1S-[1 α (S*),2 α ,5 β]]-(-)-[2-[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-1-(1-naphthalenyl)ethylcarbamate (850 mg)

F 148 bis 150°

$[\alpha]_D^{21,2} = -11,7^\circ$ (CHCl₃)

NMR (CDCl₃) δ 2,96 (CHN); δ 3,95 (CHOCH₂)

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt:

7c) [1R-[1 α (R*),2 β ,5 β]]-(+)-[2-[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-1-(1-naphthalenyl)ethylcarbamate

aus Zwischenverbindung 3k. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 9:1 CH₂Cl₂-ER und anschließend durch Gradientenelution bis zu 1:1 CH₂Cl₂-ER. Das schneller laufende Diastereomere wurde wieder chromatographiert (B) unter Verwendung von 5:1 CH₂Cl₂-ER als Elutionsmittel und ergab die Titelverbindung als Schaum.

$[\alpha]_D^{23} = +11,3^\circ$ (CHCl₃)

TLC (C) 5:1 CH₂Cl₂-ER Rf 0,5

NMR (CDCl₃) δ 2,77 (CHN); δ 3,82 (CHOCH₂).

Das langsamer laufende Diastereomere wurde wieder chromatographiert (B) unter Verwendung von 5:1 CH₂Cl₂-ER als Elutionsmittel und ergab

7d) [1S-[1 α (S*),2 β ,5 β]]-(+)-[2-[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-1-(1-naphthalenyl)ethylcarbamate

TLC (C) 5:1 CH₂Cl₂-ER Rf 0,3

$[\alpha]_D^{24} = +8,4^\circ$ (CHCl₃)

NMR (CDCl₃) δ 2,8 (CHN); δ 3,72 (CHOCH₂).

Zwischenverbindung 8

8a) [1R-(1 α ,2 α ,5 β)]-(+)-2-[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol

Eine Lösung von 0,8 g Zwischenverbindung 7a in 11 ml CH₂Cl₂ wurde mit 374 mg ET₃N und 498 mg Cl₃SiH behandelt und das Ge-

misch wurde während 2 Stunden bei 20° gerührt. Das Gemisch wurde mit 50 ml CH₂Cl₂ und 50 ml pH 6,5 Phosphatpuffer verdünnt und während 18 Stunden gerührt. Die Feststoffe wurden durch Filtrieren entfernt und gut mit CH₂Cl₂ und Puffer gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet und eingedampft, und der Rückstand wurde durch Chromatographie (B) unter Verwendung von EA und anschließend von 9:1 EA-Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Das entstandene Produkt in 50 ml CH₂Cl₂ wurde mit 2 x 25 ml pH 6,5-Phosphatpuffer gewaschen und die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und ergab die Titelverbindung als Feststoff F 84 bis 86°.

$$[\alpha]_D^{23} = +37^\circ (\text{CHCl}_3)$$

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt:

8b) [1S-(1 α ,2 α ,5 β)]-(-)-2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, F = 86 bis 88° aus Zwischenverbindung 7b.

$$[\alpha]_D^{25} = -34^\circ (\text{CHCl}_3).$$

8c) [1R-(1 α ,2 β ,5 β)]-(+)-2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, F = 103 bis 104° aus Zwischenverbindung 7c.

$$[\alpha]_D^{21.7} = +8,9^\circ (\text{CHCl}_3)$$

8d) [1S-(1 α ,2 β ,5 β)]-(-)-2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentanol, F = 99 bis 101° aus Zwischenverbindung 7d.

$$[\alpha]_D^{23} = -9,8^\circ (\text{CHCl}_3)$$

Zwischenverbindung 9

9a) [1R-[1 α (Z),2 α ,5 β]]-(+)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat

Eine Lösung von 416 mg Zwischenverbindung 8a in 4 ml trockenem DMF, enthaltend 70 mg NaH (80 %), wurde unter Stickstoff gerührt und bis zur vollständigen Wasserstoffentwicklung erwärmt.

Das auf 0° gekühlte Gemisch wurde mit 0,47 ml Zwischenverbin-

dung 10 behandelt und nach 30 Minuten wurde das Kühlbad entfernt und das Gemisch während 1,5 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde vorsichtig zu 75 ml pH 6,5-Phosphatpuffer gegeben und mit 3 x 60 ml EA extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (B) unter Verwendung von EA als Elutionsmittel gereinigt und ergab 461 mg Titelverbindung als Öl.

I.r. (CHBr₃) 1720 cm⁻¹
 $[\alpha]_D^{23.1} = +52,6^\circ$ (CHCl₃)

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt:

9b) [1R-[1α(Z),2α,5β]]-(-)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat

aus Zwischenverbindung 8b. Reinigung durch Chromatographie (B) unter Verwendung von EA als Elutionsmittel.

I.r. (CHBr₃) 1720 cm⁻¹
 $[\alpha]_D^{21.3} = -52,8^\circ$ (CHCl₃)

9c) [1α(Z),2α,5β]-(±)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-(Phenylmethoxy)-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat aus Zwischenverbindung

3b. Reinigung durch Chromatographie (C) unter Verwendung von 9:1 CH₂Cl₂-ER als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C, 72,9; H, 9,0; N, 3,4.

C₂₇H₄₁NO₄ berechnet C, 73,1; H, 9,3; N, 3,2 %.

9d) [1α(Z),2α,5β]-(±)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-[3-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat

aus Zwischenverbindung 3c. Reinigung durch Chromatographie (B) und unter Verwendung von ER als Elutionsmittel.

I.r. (CHBr₃) 1720 cm⁻¹

9e) [1α(Z),2α,5β]-(±)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-[[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat

aus Zwischenverbindung 3d. Reinigung durch Chromatographie (C) unter Verwendung von 1:1 ER-PE als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C, 74,4; H, 8,95; N, 2,5.

$C_{34}H_{47}NO_4$ berechnet C, 74,3; H, 8,6; N, 2,55 %.

9f) $[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl-6-[[2-[4-(Phenylmethyl)-phenylmethoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
aus Zwischenverbindung 3e. Reinigung durch Chromatographie
(A) unter Verwendung von 50:25:1 ER- CH_2Cl_2 - Et_3N als Elutionsmittel.

I.r. ($CHBr_3$) 1720 cm^{-1}

9g) $[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl 6-[[2-[(5-Phenyl-3-thienyl)-methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
aus Zwischenverbindung 3f. Reinigung durch Chromatographie
(B) unter Verwendung von ER und anschließend von 49:1 Methanol-ER als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C, 70,3; H, 8,4; N, 2,7.

$C_{31}H_{43}NO_4S$ berechnet C, 70,8; H, 8,2; N, 2,7 %.

9h) $[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-morpholinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
aus Zwischenverbindung 3g. Reinigung durch Chromatographie
(C) unter Verwendung von CH_2Cl_2 und anschließend von 19:1
 CH_2Cl_2 -ER als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C, 74,05; H, 8,0; N, 3,2.

$C_{32}H_{43}NO_5$ berechnet C, 73,7; H, 8,3; N, 2,7 %.

9i) $[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
aus Zwischenverbindung 3h. Reinigung durch Chromatographie
(B) unter Verwendung von ER als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C, 76,25; H, 9,05; N, 2,9.

$C_{34}H_{47}NO_4$ berechnet C, 76,5; H, 8,9; N, 2,6 %.

9j) $[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-pyrrolidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
aus Zwischenverbindung 3i. Reinigung durch Chromatographie
(A) unter Verwendung von 95:5:2 EA-Methanol- Et_3N als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C, 75,6; H, 9,1; N, 3,0.

$C_{32}H_{43}NO_4$ berechnet C, 76,0; H, 8,6; N, 2,8 %.

9k) $[1\alpha(Z), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl-6-[[2-[[$(1,1'$ -Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
 aus Zwischenverbindung 3j. Reinigung durch Chromatographie
 (A) unter Verwendung von 100:1:2 EA-Methanol- Et_3N als Elu-
 tionsmittel und anschließend durch Chromatographie (C) unter
 Verwendung von 1:1 PE-ER als Elutionsmittel.
 Analyse gefunden: C, 71,7; H, 8,4; N, 2,6.
 $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{S}$ berechnet C, 71,5; H, 8,1; N, 2,6 %.

9l) $(1\alpha, 2\alpha, 5\beta)-(\pm)-1,1'$ -Dimethylethyl-6-[[2-[[$(1,1'$ -Biphenyl)-4-yl]-
 methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]hexanoat
 aus Zwischenverbindung 3a und 1,1-Dimethylethyl-6-jodhexanoat.
 Reinigung durch Chromatographie (C) unter Verwendung von ER
 als Elutionsmittel.
 Analyse gefunden: C, 75,8; H, 9,4; N, 2,8.
 $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_4$ berechnet C, 76,0; H, 9,1; N, 2,7 %.

9m) $(1\alpha, 2\alpha, 5\beta)-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl-7-[[2-[[$(1,1'$ -Biphenyl)-4-yl]-
 methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]heptanoat
 aus Zwischenverbindung 3a und 1,1-Dimethylethyl-7-jodhepta-
 noat. Reinigung durch Chromatographie (C) unter Verwendung
 von 4:1 ER-PE als Elutionsmittel.
 Analyse gefunden: C, 76,0; H, 9,1; N, 2,6.
 $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_4$ berechnet C, 76,2; H, 9,2; N, 2,6 %.

9n) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]-(\pm)-1,1$ -Dimethylethyl-6-[[2-[[$(1,1'$ -Biphenyl)-4-
 yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
 aus Zwischenverbindung 3 l. Reinigung durch Chromatographie
 (B) unter Verwendung von ER als Elutionsmittel.
 I.r. (CHBr_3) 1720 cm^{-1} .

9o) $[1R-[1\alpha(Z), 2\beta, 5\beta]]-(+)-1,1$ -Dimethylethyl-6-[[2-[[$(1,1'$ -
 Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
 aus Zwischenverbindung 8c. Reinigung durch Chromatographie
 (B) unter Verwendung von EA als Elutionsmittel.
 Analyse gefunden: C, 76,3; H, 9,0; N, 2,9.
 $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_4$ berechnet C, 76,3; H, 8,7; N, 2,7 %.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20,7} = +1,9^\circ (\text{CHCl}_3)$

9p) [1S-[1 α (Z),2 β ,5 β]]-(-)-1,1-Dimethylethyl-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
aus Zwischenverbindung 8d. Reinigung durch Chromatographie
(B) unter Verwendung von ER als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C,76,45; H,9,1; N,2,6.

$C_{33}H_{45}NO_4$ berechnet C,76,3; H,8,7; N,2,7 %.

$[\alpha]_D^{19,5} = -1,1^\circ$ (CHCl₃)

9q) [1 α (Z),2 β ,5 β]-(+)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-[3-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
aus Zwischenverbindung 3m. Reinigung durch Chromatographie
(B) unter Verwendung von ER als Elutionsmittel.

I.r. (CHBr₃) 1720 cm⁻¹.

9r) [1 α (Z),2 β ,5 β]-(+)-1,1-Dimethylethyl 6-[[2-[[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
aus Zwischenverbindung 3n. Reinigung durch Chromatographie
(C) unter Verwendung von 1:1 ER-PE als Elutionsmittel.

Analyse gefunden: C,73,8; H,8,5; N,2,5.

$C_{34}H_{47}NO_5$ berechnet C,74,3; H,8,6; N,2,55 %.

Zwischenverbindung 10

Z-1,1-Dimethylethyl-6-chlor-4-hexenoat

n-BuLi (1,6M, 6 ml) wurden während 5 Minuten zu einer gerührten, auf -10° gekühlten Lösung von 1,64 ml Cyclohexylisopropylamin in 10 ml trockenem THF unter Stickstoff gegeben. Nach 5 Minuten wurde die Lösung auf -78° abgekühlt und 15 Minuten später wurden 1,35 ml tert.-Butylacetat während 5 Minuten zugesetzt. Nach 20 Minuten wurden 4 ml cis-1,4-Dichlor-2-buten zugesetzt und das Gemisch während 4 Stunden auf 10° erwärmen gelassen. Das Gemisch wurde mit 25 ml 1N Salzsäure verdünnt und mit 2 x 30 ml ER extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit 20 ml 1N HCl, 20 ml Salzlösung und 20 ml 8%-iger NaHCO₃-Lösung gewaschen, dann getrocknet und eingedampft. Der Überschuss an Dichlormethan wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde durch Chromatographie (A) unter Verwendung von PE und anschließend von 1:1 CH₂Cl₂-PE, steigend bis CH₂Cl₂, als Elutionsmittel gereinigt und gab 0,66 g Titelverbindung als Öl.

Beispiel 1

[1 α (Z),2 α ,5 β]-(+)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure, Hydrochlorid

1,64 g 3-Carboxypropyltriphenylphosphoniumbromid wurden zu einer gerührten Lösung von 0,86 g Kalium tert.-butylat in 30 ml trockenen THF unter Stickstoff gegeben. Nach 15 Minuten wurde eine Lösung von 0,5 Zwischenverbindung 5a in 15 ml trockenem THF zugesetzt und das Rühren während 0,5 h fortgesetzt. 5 ml Wasser wurden zugesetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand in 50 ml Wasser wurde mit 2 x 30 ml Ether gewaschen (verworfen) und dann unter Verwendung von verdünnter Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt. Die wäßrige Lösung wurde mit 3 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 1:1:0,01 EA-Methanol-ET₃N als Elutionsmittel gereinigt und ergab ein Öl. Das Öl in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde mit pH 6,5 Phosphatpuffer gewaschen, getrocknet und mit einem Überschuß von etherischem Chlorwasserstoff behandelt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit Ether verrieben und ergab 0,31 g Feststoff. Ein Teil wurde aus EA kristallisiert und ergab die Titelverbindung F 109,5 bis 110,5°. Analyse gefunden: C,69,5; H,7,5; N,2,7.

C₂₉H₃₇NO₄·HCl berechnet C,69,65; H,7,65; N,2,8 %.

Beispiel 2

2a) [1 α (Z),2 β ,5 β]-(+)-Methyl 6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat

2,83 g 3-Carboxypropyltriphenylphosphoniumbromid wurden unter Stickstoff zu einer gerührten Lösung von 1,48 g Kalium-tert.-butylat in 40 ml trockenen THF gegeben. Nach 15 Minuten wurde eine Lösung von 865 mg Zwischenverbindung 5b in 20 ml trockenem THF tropfenweise zugesetzt und das Rühren während 1,5 h fortgesetzt. 7,5 ml Wasser wurden zugesetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 75 ml Wasser gelöst und mit 2 x 50 ml Ether gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit 2N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt und mit 3 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet

und eingedampft und der Rückstand wurde in 25 ml Methanol gelöst und mit 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure behandelt. Nach 2 Stunden wurde die Lösung mit 8 % NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit 3 x 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 99:1 ER- ET_3N als Elutionsmittel gereinigt und ergab 520 mg Titelverbindung als Öl.

TLC (A) 99:1 ER- ET_3N Rf 0,32.

Analyse gefunden: C, 75,5; H, 8,3; N, 2,9.

$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ berechnet C, 75,4; H, 8,2; N, 2,9 %.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt:

2b) $[1\alpha(\text{Z}), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)$ -Methyl 6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat
aus Zwischenverbindung 5a. Reinigung durch Chromatographie (A) unter Verwendung von 99:1 EA- ET_3N und anschließend 95:4:1 EA-Methanol- ET_3N als Elutionsmittel.

TLC (A) 9:4:1 EA-Methanol- ET_3N Rf 0,3

Analyse gefunden: C, 74,9; H, 8,5; N, 2,9.

$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ berechnet C, 75,4; H, 8,2; N, 2,9 %.

2c) $[1\alpha(\text{Z}), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)$ -Methyl 7-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-5-heptenoat
aus Zwischenverbindung 5a und 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid. Reinigung durch Chromatographie (B) unter Verwendung von ER und anschließend von 99:1 ER-Methanol als Elutionsmittel.

TLC (B) ER-eluiert zweimal Rf 0,21.

Analyse gefunden: C, 75,4; H, 8,6; N, 2,75.

$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ berechnet C, 75,7; H, 8,4; N, 2,85 %.

2d) $[1\alpha(\text{Z}), 2\alpha, 5\beta]-(\pm)$ -Methyl 8-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-6-octanoat
aus Zwischenverbindung 5a und 5-Carboxypentyltriphenylphosphoniumbromid. Reinigung durch Chromatographie zunächst auf (B) und Elution mit CH_2Cl_2 und anschließend 49:1 CH_2Cl_2 -Methanol und dann auf (A) und Elution mit 19:1 EA-Methanol und anschlies-

send 9:1 EA-Methanol.

TLC (A) 9:1 EA-Methanol Rf 0,13.

I.r. (CHBr₃) 1730 cm⁻¹.

Beispiel 3

[1 α (E),2 α ,5 β]-(\pm)-Methyl 6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenost

Ein Gemisch von 192 mg p-Toluolsulfinsäure und 480 mg des Produkts von Beispiel 2b in 25 ml 1,4-Dioxan wurde während 5 Tagen unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml 8 % NaHCO₃-Lösung wurde mit 3 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft, und der Rückstand wurde durch Chromatographie (B) unter Elution mit 19:1 EA-Methanol gereinigt und ergab 260 mg Titelverbindung als Öl.

TLC (B) 19:1 EA-Methanol Rf 0.3.

I.r. (CHBr₃) 1730, 970 cm⁻¹.

Die Verbindung enthielt 17 % Z-Isomeres, festgestellt durch GLC.

Beispiel 4

4a) [1 α (Z),2 β ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure, Hydrochlorid

Eine Lösung von 330 mg des Produkts von Beispiel 2a in 3 ml Ethanol wurde mit 1,5 ml 5N NaOH während einer Stunde gerührt. Die Lösung wurde mit 80 ml pH 6,5 Phosphatpuffer verdünnt und mit 3 x 40 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft, und der Rückstand in CH₂Cl₂ wurde mit einem Überschuß von etherischem Chlorwasserstoff behandelt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, und der Rückstand mit Ether verrieben, und der entstandene Feststoff wurde aus EA-Methanol kristallisiert und ergab 250 mg Titelverbindung als Feststoff. F = 165 bis 166^o.

Analyse gefunden: C, 69,3; H, 7,6; N, 2,6.

C₂₉H₃₇NO₄·HCl berechnet C, 69,7; H, 7,7; N, 2,8 %.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt:

4b) [1 α (E),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure, Hydrochlorid

F = 146 bis 150° aus dem Produkt von Beispiel 3.

I.r. (CHBr₃) 1725, 970 cm⁻¹.

4c) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-7-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-5-heptensäure, Hydrochlorid

F = 112 bis 117° aus dem Produkt von Beispiel 2c.

I.r. (CHBr₃) 1730, 1705 cm⁻¹.

4d) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-8-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-6-octensäure, Hydrochlorid

F = 102 bis 104° aus dem Produkt von Beispiel 2d.

I.r. (CHBr₃) 1730 cm⁻¹.

Beispiel 5

[1 α (E),2 α ,5 β]-(\pm)-Methyl 6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-2-hexenoat

0,4 g Carbomethoxymethylentriphenylphosphoran wurde unter Stickstoff zu einer gerührten Lösung von 0,2 g Zwischenverbindung 6 in 10 ml trockenem THF gegeben. Das Gemisch wurde während 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde durch Chromatographie (C) unter Verwendung von ER als Elutionsmittel gereinigt und ergab 0,113 g Titelverbindung als Öl.

TLC (C) ER Rf 0,36.

Analyse gefunden: C,75,2; H,8,2; N,3,1.

C₃₀H₃₉NO₄ berechnet C,75,4; H,8,2; N,2,9 %.

Beispiel 6

[1 α (E),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-2-hexensäure, Hydrochlorid

Ein Gemisch von Tetrabutylammoniumhydroxyd (0,3 ml, 40 % Gew./Vol.), 0,14 g Produkt von Beispiel 5, 6 ml 2 N NaOH-Lösung und 6 ml THF wurde bei Umgebungstemperatur während 24 Stunden kräftig gerührt, dann unter Verwendung von 2N-Schwefelsäure auf pH 7 eingestellt, mit 50 ml pH 6,5 Phosphatpuffer verdünnt und mit 3 x 25 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft und der

Rückstand in 2 ml CH_2Cl_2 wurde mit einem Überschuß von etherischem Chlorwasserstoff behandelt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ether verrieben und ergab einen Feststoff, der aus Ether kristallisiert wurde und einen Feststoff ergab, der aus CH_2Cl_2 -Isopropylacetat umkristallisiert wurde und 0,103 g Titelverbindung ergab.
 F = 155 bis 156°.

I.r. (CHBr_3) 3490, 1720, 1692, 978 cm^{-1} .

Beispiel 7

7a) [1R-[1 α (Z),2 α ,5 β]]-(+)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure, Hydrochlorid

Eine Lösung von 415 mg Zwischenverbindung 9a in 15 ml Ethanol und 5 ml 2N NaOH wurde während 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das meiste des Ethanols wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml pH 6,5 Phosphatpuffer wurde mit 4 x 25 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und auf ein kleines Volumen eingedampft und ein Überschuß an etherischem Chlorwasserstoff wurde zugesetzt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ether verrieben und ergab 353 mg Titelverbindung als Feststoff.

F = 115 bis 117°.

TLC (B) 1:1 EA-Methanol Rf 0,2.

$[\alpha]_D^{24,1} = +114,2^\circ$ (CHCl_3)

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt:

7b) [1S-[1 α (Z),2 α ,5 β]]-(-)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure, Hydrochlorid

F = 115 bis 117° aus Zwischenverbindung 9b.

$[\alpha]_D^{21,9} = -118,3^\circ$ (CHCl_3)

TLC (B) 1:1 EA-Methanol Rf 0,2.

7c) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-(Phenylmethoxy)-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat, Hydrochlorid,

aus Zwischenverbindung 9c. Die Verbindung war ein hygroskopischer Schaum.

TLC (A) 25:15:8:2 EA-Isopropanol- H_2O - NH_3 Rf 0,28.

I.r. (Abstrich) 3420 (br.), 1725, 1570 cm^{-1} .

7d) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[3-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure,

aus Zwischenverbindung 9d.

TLC (B) EA Rf 0,21.

I.r. (CHBr₃) 1710, 1595 cm⁻¹.

7e) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]-methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure,

aus Zwischenverbindung 9e.

TLC (A) 25:15:8:2 EA-Isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,3.

I.r. (Abstrich) 3400 (br.), 1715, 1610 cm⁻¹.

7f) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[4-(Phenylmethyl)phenylmethoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure,

aus Zwischenverbindung 9f.

TLC (A) 25:15:8:2 EA-Isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,43.

I.r. (CHBr₃) 1705, 1595 cm⁻¹.

7g) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[(5-Phenyl-3-thienyl)methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure,

aus Zwischenverbindung 9g.

TLC (A) 25:15:8:2 EA-Isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,33.

I.r. (CHBr₃) 1700 bis 1600 cm⁻¹.

7h) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-morpholinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat,

aus Zwischenverbindung 9h.

TLC (A) 25:15:8:2 EA-Isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,25.

I.r. (CHBr₃) 1710, 1600 cm⁻¹.

7i) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexenoat, Hydrochlorid:

F = 127 bis 129^o aus Zwischenverbindung 9i.

I.r. (CHBr₃) 3500, 1720 cm⁻¹.

7j) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-pyrrolidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure,

aus Zwischenverbindung 9j.

TLC (A) 25:15:8:2 EA-Isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,34.

I.r. (CHBr₃) 1710, 1595 cm⁻¹.

7k) [1 α (Z),2 α ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(4-thiomorpholinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure,
aus Zwischenverbindung 9k.

TLC (A) 25:15:8:2 EA-Isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,44.
I.r. (CHBr₃) 1705, 1595 cm⁻¹.

7l) (1 α ,2 α ,5 β)-(\pm)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]hexensäure, Hydrochlorid,

F = 116 bis 177° aus Zwischenverbindung 9 l.
TLC (A) 25:15:8:2 EA-Isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,5.

7m) (1 α ,2 α ,5 β)-(\pm)-7-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]heptensäure, Hydrochlorid,

F = 126 bis 127° aus Zwischenverbindung 9m.
TLC (A) 25:15:8:2 EA-Isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,5.

7n) [1 α (Z),2 β ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure, Hydrochlorid

F = 70 bis 71° aus Zwischenverbindung 9n.
TLC (B) 1:1 EA-Methanol Rf 0,37.

7o) [1R-[1 α (Z),2 β ,5 β]]-(+)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure, Hydrochlorid,

F = 110 bis 113° aus Zwischenverbindung 9o.
[α]_D²² = +15,8° (CHCl₃)

TLC (B) 1:1 EA-Methanol Rf 0,28.

7p) [1S-[1 α (Z),2 β ,5 β]]-(-)-6-[[2-[[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure, Hydrochlorid,

F = 110 bis 113° aus Zwischenverbindung 9p.
[α]_D²² = 14,8° (CHCl₃)

TLC (B) 1:1 EA-Methanol Rf 0,28.

7q) [1 α (Z),2 β ,5 β]-(\pm)-6-[[2-[3-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]propoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure,

aus Zwischenverbindung 9q.
TLC (B) 1:1 EA-Methanol Rf 0,36.
I.r. (CHBr₃) 1705, 1600 cm⁻¹.

7r) [1 α (Z), 2 β , 5 β]-(\pm)-6-[[2-[[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure,
aus Zwischenverbindung 9r.

TLC (A) 25:15:8:2 EA-Isopropanol-H₂O-NH₃ Rf 0,34.

I.r. (CHBr₃) 1710, 1610 cm⁻¹.

Beispiel 8

(1 α , 2 α , 5 β)-(\pm)-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)cyclopentyl]oxy]hexensäure, Hydrochlorid,

Eine Lösung von 350 mg des Produkts von Beispiel 7i in 25 ml Methanol wurde über 10 % Pd/C (200 mg) bei NTP hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhörte. Der Katalysator wurde durch Filtrieren entfernt und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand wurde mit Ether verrieben und ergab 320 mg

Titelverbindung als Feststoff. F = 168 bis 170^o.

Analyse gefunden: C, 69,4; H, 8,4; N, 2,8.

C₃₀H₄₁NO₄.HCl berechnet C, 69,8; H, 8,2; N, 2,7 %.

Der Ausdruck "aktiver Bestandteil", wie er im folgenden verwendet wird, bezieht sich auf eine erfindungsgemäße Verbindung und kann beispielsweise eine Verbindung gemäß einem der vorstehenden Beispiele sein wie [1R-[1 α (Z), 2 α , 5 β]]-(+)-6-[[2-[[1,1'-Biphenyl)-4-yl]methoxy]-5-(1-piperidinyl)cyclopentyl]oxy]-4-hexensäure.

Pharmazeutische Beispiele

Tabletten

Diese können durch direktes Verpressen oder Feuchtgranulation hergestellt werden. Die Methode des direkten Verpressens ist bevorzugt, muß jedoch nicht in allen Fällen geeignet sein, da sie von dem Dosisspiegel und den physikalischen Eigenschaften des aktiven Bestandteils abhängig ist.

A. Direktes Verpressen	mg/Tablette
Aktiver Bestandteil	100,00
Mikrokristalline Cellulose	
B.P.C.	298,00
Magnesiumstearat	2,00
Verpressungsgewicht	<u>400,00 mg</u>

Der aktive Bestandteil wird durch ein $250\mu\text{m}^{-6}$ -Sieb gesiebt, mit den Exzipienten vermischt und unter Verwendung von 10,0 mm Stempeln verpreßt. Tabletten anderer Stärken können hergestellt werden, indem das Verpressungsgewicht geändert und geeignete Stempel verwendet werden.

B.		mg/Tablette
	Aktiver Bestandteil	100,00
	Lactose B.P.	238,00
	Stärke B.P.	40,00
	Vorgelatinierte Maisstärke B.P.	20,00
	Magnesiumstearat B.P.	<u>2,00</u>
	Verpreßtes Gewicht	400,00 mg

Der aktive Bestandteil wird durch ein $250\mu\text{m}^{-6}$ -Sieb gesiebt und mit der Lactose, der Stärke und der vorgelatinierten Stärke vermischt. Die vermischten Pulver werden mit gereinigtem Wasser befeuchtet, Körnchen gebildet, getrocknet, gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Die gleitend gemachten Körnchen werden in Tabletten verpreßt, wie dies für die Vorschrift der direkten Verpressung beschrieben ist.

Die Tabletten können mit einem Film mit geeigneten filmbildenden Materialien überzogen werden, z.B. Methylcellulose oder Hydroxylpropylmethylcellulose unter Verwendung von Standardtechniken. Alternativ können die Tabletten mit Zucker überzogen werden.

	mg/Kapsel
Kapseln	
Aktiver Bestandteil	100,00
*STA-RX 1500	99,00
Magnesiumstearat B.P.	<u>1,00</u>
Füllgewicht	200,00 mg

* Eine Form von direkt verpreßbarer Stärke, geliefert von Colorcorn Ltd., Orpington, Kent.

Der aktive Bestandteil wird durch ein $250\mu\text{m}^{-6}$ -Sieb gesiebt und mit den anderen Materialien vermischt. Die Mischung wird in Nr. 2 Hartgelatine kapseln eingefüllt unter Verwendung einer geeigneten Füllmaschine. Andere Dosen können hergestellt werden.

indem das Füllgewicht geändert und, falls notwendig, die Kapselgröße in geeigneter Weise geändert wird.

Inhalationspatronen	mg/Patrone
Aktiver Bestandteil (feinstvermahlen)	3,00
Lactose B.P. auf	25,00

Der aktive Bestandteil wird in einer Strahlmühle auf eine feine Teilchengröße feinstvermahlen, bevor das Mischen mit normaler, zum Tablettieren geeigneter Lactose in einem Hochleistungsmischer erfolgt. Die Pulvermischung wird in Hartgelatinekapseln Nr. 3 auf einer geeigneten Einkapselungsmaschine eingefüllt.

Der Inhalt der Patrone wird unter Verwendung eines Pulverinhalators verabreicht.

Druckaerosol mit abgemessener Dosierung

	mg/abgemessener Dosis	pro Dose
Aktiver Bestandteil (feinstvermahlen)	0,500	120 mg
Ölsäure B.P.	0,050	12 mg
Trichlorfluormethan B.P.	22,25	5,34 g
Dichlordifluormethan B.P.	60,90	14,62 g

Der aktive Bestandteil wird in einer Strahlmühle zu einem feinen Teilchengrößenbereich gemahlen. Die Ölsäure wird mit dem Trichlorfluormethan bei einer Temperatur von 10 bis 15°C vermischt und das mikronisierte Arzneimittel wird in diese Lösung mit einem Hochleistungsmischer eingemischt. Die Suspension wird in Aluminiumaerosoldosen eindosiert und geeignete Meßventile, welche eine abgemessene Dosis von 85 mg Suspension liefern, werden auf die Dosen aufgebördelt und das Dichlordifluormethan wird in die Dosen durch die Ventile druckgefüllt.

Syrup	mg/5 ml Dosis
Aktiver Bestandteil	100,00
Puffer	
Aroma	
Farbe	wie erforderlich
Konservierungsmittel	
Dickungsmittel	
Süßungsmittel	
Gereinigtes Wasser auf	5,00 ml

Der aktive Bestandteil, Puffer, Aroma, Farbstoff, Konservierungsmittel, Dickungsmittel und Süßungsmittel werden in etwas Wasser gelöst; die Lösung wird auf das Volumen eingestellt und vermischt. Der erzeugte Sirup wird durch Filtrieren geklärt.

Injektion für intravenöse Verabreichung

Aktiver Bestandteil	50 mg
Wasser für Injektionen B.P. auf	5 ml

Natriumchlorid oder irgendein anderes geeignetes Material kann zugegeben werden, um die Tonizität der Lösung einzustellen, und das pH kann eingestellt werden auf dasjenige der maximalen Stabilität des aktiven Bestandteils unter Verwendung von verdünnter Säure oder Alkali oder durch Zusatz von geeigneten Puffersalzen. Die Lösung wird hergestellt, geklärt und in Ampullen geeigneter Größe eingefüllt, die durch Schmelzen des Glases geschlossen werden. Die Injektion wird durch Erhitzen in einem Autoklaven unter Verwendung eines der geeigneten Zyklen sterilisiert. Alternativ kann die Lösung durch Filtrieren und Einfüllen in sterile Ampullen unter aseptischen Bedingungen sterilisiert werden. Die Lösung kann unter einer inerten Stickstoffatmosphäre abgepackt werden.

Suspensionen	mg/5 ml Dosis
Aktiver Bestandteil	100,00
Aluminiummonostearat	75,00
Süßungsmittel)	
Aroma)	wie erforderlich
Farbstoff)	
Fraktioniertes Kokosnußöl auf	5,00 ml

Das Aluminiummonostearat wird in etwa 90 % des fraktionierten Kokosnußöls verteilt. Die entstandene Suspension wird auf 115°C unter Rühren erhitzt und dann abgekühlt. Das Süßungsmittel, Aroma und Farbstoff werden zugesetzt und der aktive Bestandteil wird in geeigneter Weise dispergiert. Die Suspension wird mit dem verbleibenden fraktionierten Kokosnußöl auf das bestimmte Volumen gebracht und vermischt.